

Arbeit unter der Leitung von Dr. H. Kistler,
Medizinische Abteilung des Spitals Limmattal, Schlieren
(Chefarzt: Dr. H. J. Kistler)

**Osteomalazie und Antiepileptika:
Beitrag zur Pathogenese**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
ULRICH MÜNCH
von Schaffhausen

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. A. Labhart,
Medizinische Universitätsklinik Zürich

Zürich 1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507208_0082

Arbeit unter der Leitung von Dr. H. Kistler,
Medizinische Abteilung des Spitals Limmattal, Schlieren
(Chefarzt: Dr. H. J. Kistler)

**Osteomalazie und Antiepileptika:
Beitrag zur Pathogenese**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
ULRICH MÜNCH
von Schaffhausen

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. A. Labhart,
Medizinische Universitätsklinik Zürich

Zürich 1975

Schwabe & Co · Verlag · Basel



Sonderabdruck aus der
Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
105. Jahrgang 1975, Nr. 19, Seite 608-615

Zusammenfassung. Bei einer 19jährigen Patientin mit hochgradigem psychomotorischem Entwicklungsrückstand wurde nach langjähriger antiepileptischer Therapie im Zusammenhang mit einer Oberschenkelfraktur eine schwere Osteomalazie mit ausgeprägtem sekundärem Hyperparathyreoidismus festgestellt. Eine niedrig dosierte orale Vitamin-D-Therapie führte zu Abheilung der Osteomalazie, Besserung des Allgemeinzustands und zum Rückgang der epileptischen Krampfbereitschaft. Neben der bekannten Beeinflussung des Vitamin-D-Stoffwechsels bei Patienten, die mit Phenobarbital und Hydantoin behandelt werden, führen aber erst zusätzliche Faktoren zur Osteomalazie, wobei der suboptimalen Vitamin-D-Zufuhr bisher wenig Beachtung geschenkt wurde. Im vorliegenden Fall weisen der therapeutische Erfolg mit oraler Vitamin-D-Zufuhr in kleinen Dosen und die wahrscheinlich alimentär bedingte Eisenmangelanämie darauf hin, dass die Veränderungen des Vitamin-D-Stoffwechsels erst bei zu geringer Zufuhr klinisch bedeutsam werden. Eine Vitamin-D-Prophylaxe während einer antiepileptischen Therapie scheint deshalb nur bei besonders gefährdeten Patientengruppen angezeigt zu sein.

Summary. Severe osteomalacia with secondary hyperparathyroidism was observed in a 19-year-old mentally retarded girl, who had been treated for several years with antiepileptic drugs. Vitamin D₃ orally administered in low doses led to complete reversal of all symptoms and normalization of blood chemistry. X-ray pictures demonstrated healing of all lesions. It is suggested that the alterations of vitamin-D metabolism occurring during the administration of phenobarbital and hydantoin are of importance only in patients with an already lowered intake of vitamin D₃ or reduced exposure to ultraviolet rays.

Neben den bisher gut bekannten hämatologischen, neurologischen und endokrinen Nebenwirkungen der Antiepileptika [1, 2] ist in letzter Zeit den Auswirkungen dieser Substanzen auf das Skelett bzw. den Calciumhaushalt vermehrt Beachtung geschenkt worden. Dadurch wurde einerseits das Interesse an den teilweise noch ungeklärten Wirkungen auf den Vitamin-D-Stoffwechsel geweckt, und andererseits drängen sich prophylaktische oder therapeutische Massnahmen bei Patienten mit chronischer antiepileptischer Therapie auf. Als erste haben 1967 SCHMID [3] und 1968 KRUSE

[4] auf eine Osteopathie bei antiepileptischer Dauertherapie aufmerksam gemacht. Sie beschrieben erstmals bei antiepileptisch behandelten Kindern und Jugendlichen radiologische Knochenveränderungen in wechselnder Ausprägung, nämlich eine Diploehyperplasie am Schädel, eine metaphysäre Osteodystrophie der langen Röhrenknochen und schliesslich als schwerste Form eine eigentliche diffuse Osteomalazie. Beim Erwachsenen fanden in der Folge RICHENS und ROWE [5] bei 160 stationär behandelten Epileptikern in 22,5% erniedrigte Serumcalciumwerte und in 29% erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase. Im weiteren bestätigten DENT u. Mitarb. [6] und zahlreiche andere Autoren [7–14] das Auftreten von Knochenveränderungen und Störungen des Calciumstoffwechsels während einer Kombinationsbehandlung mit Phenobarbital und Diphenylhydantoin. Die schwersten Veränderungen entsprachen dabei dem Bild einer Osteomalazie, so dass der Begriff der «Rachitis antiepileptica» geprägt wurde. Bereits KRUSE [4] und später weiteren Autoren [6–14] gelang es, durch hochdosierte Vitamin-D-Applikation die Osteomalazie erfolgreich zu behandeln. Neuere Untersuchungen zur Pathogenese dieser Vitamin-D-mangel-Rachitis weisen auf eine Änderung des Vitamin-D-Stoffwechsels unter antiepileptischer Therapie hin [15]. Unseres Erachtens wird jedoch der zusätzlich vorhandenen suboptimalen Zufuhr von Vitamin D zu wenig Beachtung geschenkt. Die eindrücklichen Symptome und Befunde sowie der rasche Heilungsverlauf unter initial niedrig dosierter peroraler Vitamin-D₃-Behandlung waren die Beweggründe, über einen weiteren Fall zu berichten und somit die multifaktorielle Pathogenese des Vitamin-D-Mangels zu betonen.

Eigene Beobachtung

Anamnese: Patientin B. S., 19 Jahre. Familienanamnese unbelastet. Während der Schwangerschaft keine Erkrankungen der Mutter. Mit 5½ Monaten erfolgte eine Abklärung wegen Blick-Nick-Salaam-Krämpfen. Dabei wurde ein psychomotorischer Entwicklungsrückstand bei einem Hydrocephalus internus festgestellt. Bis 1962 erhielt die Patientin täglich 1 Tablette Antisacer compositum pro infantibus (0,05 Phenylhydantoin und 0,025 Phenobarbital). Im Jahre 1962 erfolgte eine erneute Hospitalisation wegen Streckkrämpfen. Damals wurde die Therapie auf 3mal 0,06 Prominal und 2mal 0,05 Tacosal (Diphenylhydantoin) umgestellt unter der definitiven Diagnose einer Idiotie bei Mikrozephalie mit motorischer Retardierung. Am Skelett beobachtete man zu diesem Zeitpunkt keine pathologischen Veränderungen. Das Kind konnte zwar sitzen, aber nicht stehen, nahm an der Umgebung wenig Anteil und lernte nie sprechen. Seither wurde das Kind durch die Eltern gepflegt, wobei es eine pürierte, ge-

mischte Kost bekam. Eine genaue Nahrungsanamnese ergab einen mittleren Gehalt von ca. 150–200 IE Vitamin D und 1200–1500 mg Calcium pro Tag. Nach Möglichkeit wurde das Kind auch täglich dem Sonnenlicht ausgesetzt, wobei eine gewisse Lichtempfindlichkeit der Haut einschränkend wirkte. Die pürierte Kost bedingte einen geringen Fleischanteil. Wegen einer Oberschenkelfraktur, welche im März 1973 nach einem erneuten Grand-Mal-Anfall aufgetreten war, wurde die Patientin hospitalisiert und die Fraktur chirurgisch versorgt. Die Fraktur zeigte jedoch keine Konsolidation. Die weitere radiologische Abklärung zeigte ein dystrophisches Skelett mit diffuser Demineralisierung und multiplen, offenbar inaperzept verlaufenen Frakturen und führte zur Diagnose einer osteomalazischen Skeletterkrankung.

Status: Beim Eintritt im März 1973 war die 19jährige, blasse Patientin 120 cm gross und 24,5 kg schwer. Bei der Untersuchung fielen neben dem Minderwuchs eine Mikrozephalie mit grob modellierten Ohren und ein grosser Mund mit starkem Speichelfluss auf. Die Patientin wies eine plumpe Mimik mit schwerer geistiger und motorischer Retardierung auf. Sie konnte nicht sprechen, wimmerte aber fast dauernd und war steh- und gehunfähig. Das ganze Skelett war druck- und klopfdolent, die Brustwirbelsäule wies eine schwere Kyphoskoliose auf. Neben der frischen Oberschenkelfraktur fand sich eine frische Radiusfraktur in loco classico links. Auffallend waren der glockenförmige Thorax sowie das aufgetriebene Abdomen mit schlaffer Muskulatur. An den Herz- und Kreislauforganen sowie an Leber und Milz fanden sich keine pathologischen Befunde.

Laborbefunde (Tab. 1): Serumcalcium 7,3 mg%, Serumeiweiss 7,2 g%, anorganische Phosphate 2,9 mg%, alkalische Phosphatase 683 IE, Osteoklastenphosphatase 15,0. Stark verminderte Calciumausscheidung im Urin, dagegen eher vermehrte Phosphatausscheidung. Ausgeprägte generalisierte Hyperaminoacidurie. Tubuläre Rückresorption für Phosphat (TRP) 48%, übrige tubuläre Nierenfunktionen normal. Hämoglobin 8,0%g, Hämatokritwert 31%, Retikulozyten 38‰, MCV 62 µ³, Serumeisen 14 µg%, Eisenbindungskapazität 384 µg%, Eisensättigung 3,6%. Im Knochenmark kein anfärbbares Eisen. Absorptionstests normal.

Röntgenbefunde: Neben der Fraktur des hochgradig entmineralisierten Femur (Abb. 1a) fand sich zusätzlich eine ältere linksseitige Vorderarmfraktur ohne knöcherne Kallusbildung (Abb. 2a). Die distalen Enden von Ulna und Radius waren erweitert, die noch offenen Epiphysenfugen unscharf und aufgesplittet. Die Kortikalis war lamellenartig aufgeblättert, stellenweise fehlte sie fast vollständig, weiter sah man vereinzelte subperiostale Resorptionsstellen. Auch die Spongiosa zeigte eine hochgradige Aufblätterung. Weitere mangelhaft konsolidierte Frakturen im

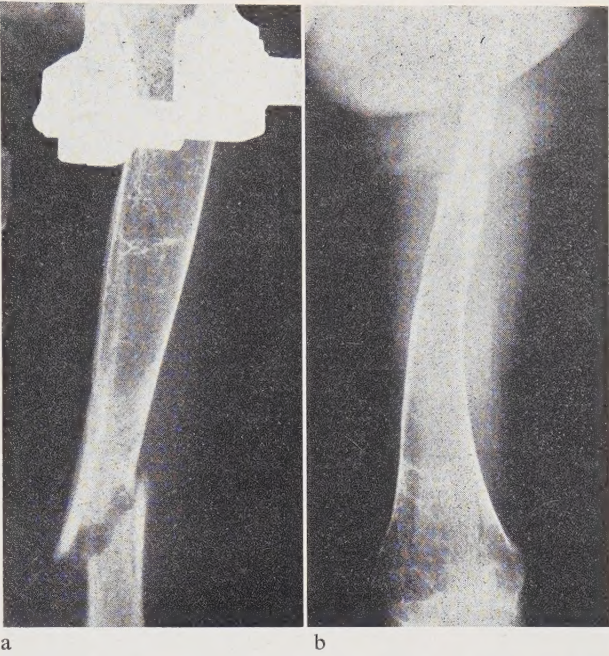


Abb. 1. – a) Femurfraktur bei hochgradiger Entkalkung. – b) Kontrollröntgenbild nach 16 Monaten. Konsolidation der Frakturstelle, jedoch noch deutliche Entmineralisierung des Knochens.

Sinne von Looserschen Umbauzonen wurden im Bereich des Humeruskopfes links und der gleichseitigen Skapula beobachtet. Die Rippen zeigten ebenfalls multiple Pseudofrakturen (Abb. 3). Das ganze Skelett wies eine diffuse Entmineralisation auf mit vergrößerter, strähniger, teilweise verwaschener und weitmaschiger Knochenstruktur. Die Schädelkalotte war mit multiplen, unregelmässig begrenzten Knochendefekten durchsetzt (Abb. 4a). Die noch offenen Suturen grenzten sich unscharf ab. Die Diploe war verdickt und verwaschen. Das Becken war kartenherzförmig deformiert.

Beckenkammbiopsie (Pathologisches Institut, Stadtspital Triemli, Leiter: PD Dr. R. SIEBENMANN): Breiter hyaliner Knorpel, anstelle der Kortikalis faseriger Bindegewebsknochen. Enchondraler, nur partiell verkalkter Knochen. Möglicherweise liegt junges Kallusgewebe vor.

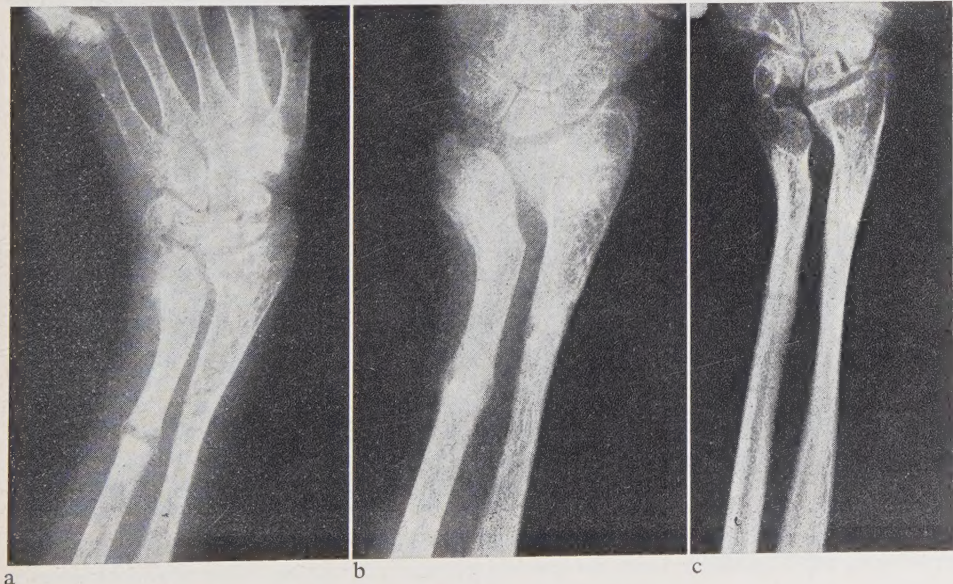


Abb. 2. – a) Pseudofraktur der linken Ulna, hochgradige Entkalkung, Epiphysenfugen noch nicht geschlossen, Kortikalis aufgesplittet, zum Teil Zystenbildung. Metaphysen aufgetrieben. – b) Kontrollbild nach 3 Wochen Behandlung mit niedrig dosiertem Vitamin D. – c) Kontrolle nach 1 Jahr: Frakturstelle durchgebaut, Epiphysen geschlossen, Mineralisation deutlich gebessert.

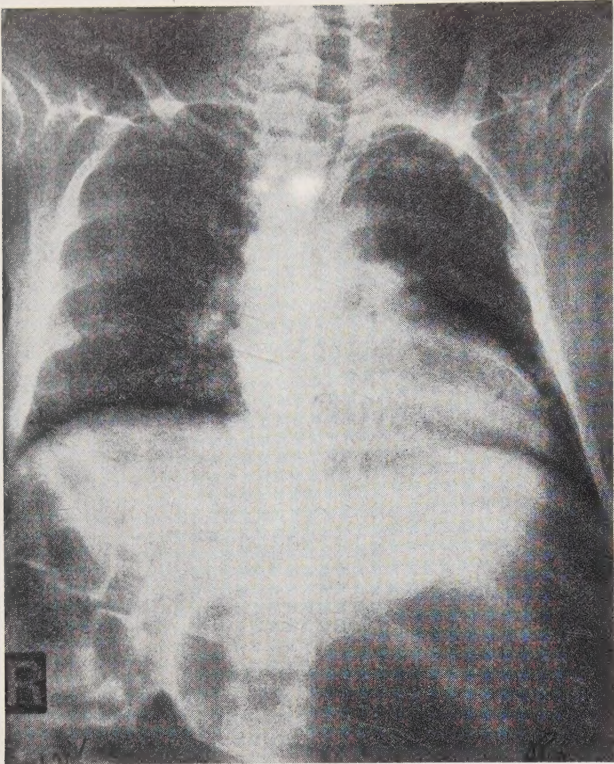


Abb. 3. Loosersche Umbauzonen an den Rippen, besonders deutlich zu sehen im Abdominalbereich. Loosersche Umbauzone an der linken Scapula.

Verlauf (Abb. 5 und Tab. 1): Unter peroraler Zufuhr von täglich insgesamt 400 IE Vitamin D und Erhöhung dieser Dosis um 200 IE nach jeweils 2 Tagen und konstanter Calciumzufuhr von 1000 mg beobachteten wir schon nach wenigen Tagen eine Zunahme des Serumcalciums und der anorganischen Phosphate. Vorübergehend kam es zu einer leicht vermehrten Calciumausscheidung, während die Phosphatausscheidung um ca. 200 mg zurückging. Innert 14 Tagen normalisierte sich so die tubuläre Rückresorption für Phosphate (TRP) von initial 48% auf 84%. Die alkalische Phosphatase zeigte schon nach 15 Tagen unter

einer Therapie von insgesamt 22 000 IE Vitamin D₃ einen Rückgang von 580 auf 428 IE. Röntgenologisch beobachtete man nach Therapiebeginn parallel dazu eine kräftige Kallusbildung im Bereich der Frakturen (s. Abb. 2b). Die früheren Osteolysen der Schädelkalotte wurden durch frische Verkalkungsherde ersetzt (s. Abb. 4b). Klinisch war das Kind deutlich weniger reizbar. Das chronische Wimmern war fast ganz verschwunden. Auffällig war zudem die vermehrte spontane Beweglichkeit, was gleichfalls auf eine weitgehende Beschwerdefreiheit schliessen liess. Epileptische Anfälle waren keine mehr aufgetreten. Durch orale Eisenzufuhr allein liess sich die wahrscheinlich alimentär bedingte Eisenmangelanämie beheben.

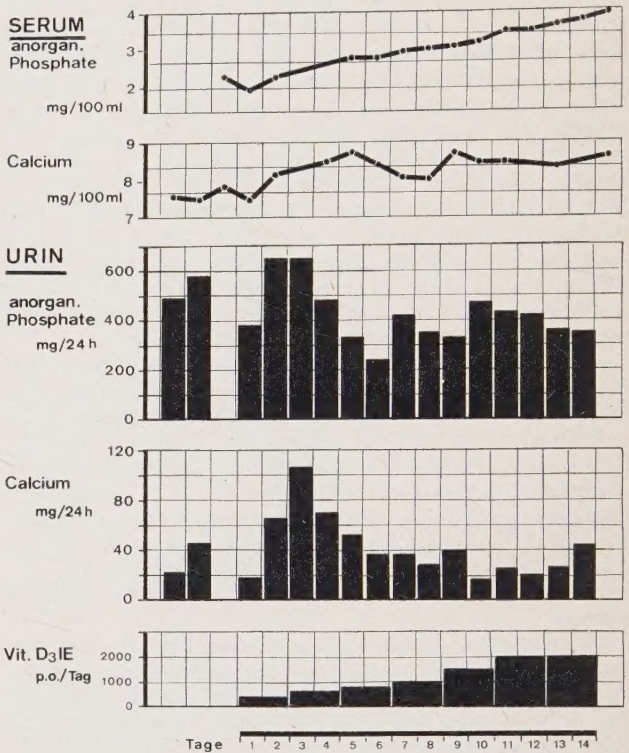


Abb. 5. Verlauf der biochemischen Befunde während der Initialphase der Vitamin-D-Therapie.

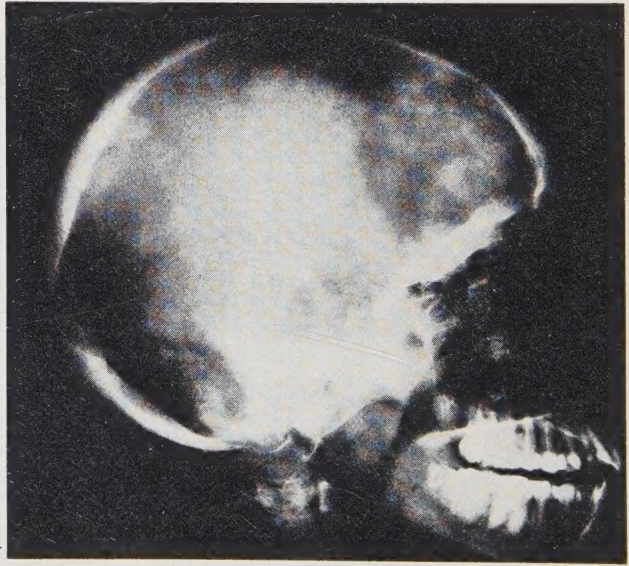
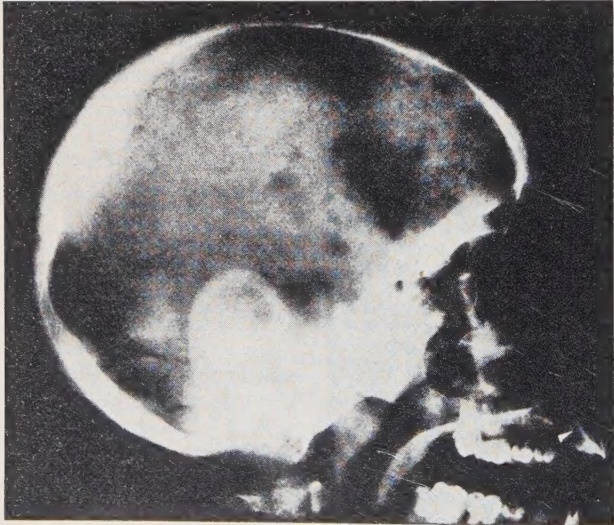


Abb. 4. – a) Schädelaufnahme mit undeutlicher Kontur der Schädelkalotte, unscharf begrenzte und unregelmässige Knochendefekte. – b) Schädelbild nach 1 Monat Vitamin-D-Behandlung. Deutliche Kalkeinlagerung im Bereich der früheren Knochendefekte.

Tabelle 1. Laborbefunde der Patientin B.S., geb. 1954

	12. 4. 73	18. 2. 74	10. 8. 74	Normalwerte
Hämoglobin (g%)	8,9	15,7	12,3	14,0–16,0
Erythrozyten (Mill./mm ³)	4,91	5,2	4,1	4,5–5,0
Hämatokritwert (%)	31	49	37	42–45
MCV (μ ³)	63	95	88	84–95
Retikulozyten korr. (‰)	38	22	18	10
Natrium (mÄq/l)	141	142	136	135–152
Kalium (mÄq/l)	3,5	4,2	3,8	3,5–5,2
Chloride (mÄq/l)	105	102	101	98–107
Bicarbonat (mÄq/l)	22	20	25	21–30
Eiweiss (g%)	7,2	7,8	7,3	6,5–7,6
Harnstoff (mg%)	12	16	13	18–42
Kreatinin (mg%)	0,5	0,6	0,5	0,6–1,1
Cholesterin (mg%)	195	190	180	135–300
Calcium (mg%)	7,3	9,0	10,0	9–10,5
Anorg. Phosphate (mg%)	1,9	4,7	3,8	3,0–4,5
Alk. Phosphatase (IE)	684	79	42	8–32
Saure Osteoklastenphosphatase (IE)	15,0	5,6	4,6	bis 4,5
Calciurie (mg/24 Std.)	19–42	150	70–153	
Phosphaturie (mg/24 Std.)	396–510	342–380	275–382	
Aminoacidurie (generalisiert)	stark vermehrt	leicht vermehrt	leicht vermehrt	neg.
Glukosurie	neg.	neg.	neg.	neg.
Urin pH: spontane Minimalwerte	6	5	6	
nach Säurebelastung	5,35			<5,5
Kreatininclearance (ml/min)	45	46	56	70–120
Tubuläre Rückresorption von Phosphat (%)	48		84,3	82–93
D-Xyloseausscheidung (5 Std., g)	4,8			5,6–8,2
Fettausscheidung im Stuhl (g/24 Std.)	1,1			bis 7,0
Serumeisen (μg%)	14	99	51	70–150
nach peroraler Eisengabe (6-Std.-Wert)	383			
Serum-Vitamin-B ₁₂ (pg/ml)	160			200–1000
Serumfolsäure (ng/ml)	9,7			7–16
Erythrozytenfolsäure (ng/ml)	130			150–500
Parathormonkonzentration im Serum (ng/ml)	70		40	bis 40

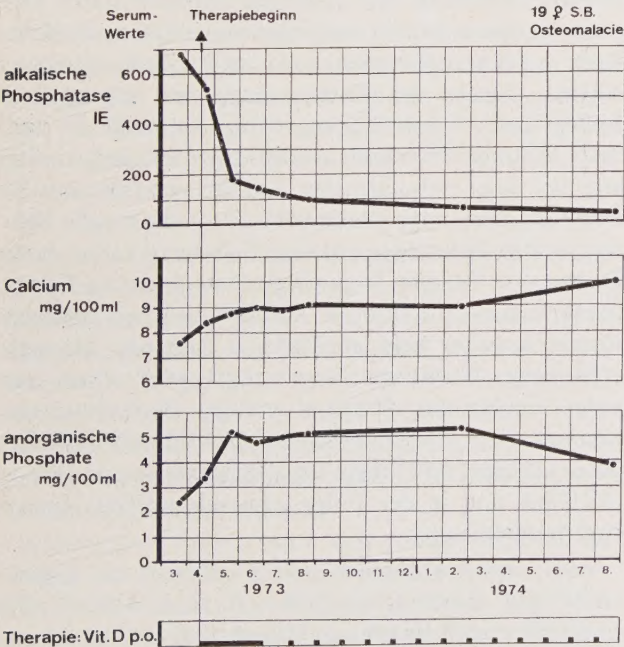


Abb. 6. Langzeitverlauf der biochemischen Befunde unter Vitamin-D-Therapie.

Die weiteren Kontrollen über 16 Monate (Abb. 6) liessen eine vollständige Normalisierung der Calcium- und Phosphatwerte im Serum erkennen. Die alkalische Phosphatase hatte sich ebenfalls fast vollständig normalisiert. Es fand sich immer noch eine leichte Hyperaminoacidurie. Das Parathormon war mit 40 ng/ml gegenüber initial 70 ng/ml noch leicht vermehrt¹. Röntgenologisch waren die Frakturen vollständig konsolidiert und durchgebaut (s. Abb. 1 und 2c). Die früher noch offenen Epiphysen im Bereich des Humerus und des Vorderarms waren nun geschlossen. Die Knochenbiopsie am Beckenkamm zeigte nur noch eine geringfügige Osteomalazie und mässige Fibroosteoklasie. Radiologisch hatte die Kalkdichte des Skeletts deutlich zugenommen.

Epikrise. Bei einer retardierten, 19jährigen Patientin trat eine schwere Osteomalazie mit Zeichen des sekundären Hyperparathyreoidismus auf, die auf eine 19-jährige kombinierte antiepileptische Therapie mit Phenobarbital und Phenylhydantion zurückgeführt wird. Klinisch waren die multiplen Frakturen neben der diffusen Schmerzhaftigkeit und Entmineralisierung des ganzen Skelettsystems am auffälligsten. Nach 5 Wochen

¹ Wir danken PD Dr. J. FISCHER, Orthopädische Klinik Balgrist, Zürich, für die Bestimmung von Parathormon und Dr. B. STEINMANN, Universitätskinderklinik Zürich, für die Bestimmung der Aminosäuren im Urin.

Ruhigstellung der Frakturen waren noch keine sicheren Anzeichen einer knöchernen Kallusbildung vorhanden. Die erweiterten Abklärungen erlaubten den Ausschluss anderer Ursachen einer Osteomalazie. Anhaltspunkte für eine Malabsorption bestanden nicht. Die tägliche Vitamin-D-Zufuhr lag nach einer detaillierten Nahrungsanamnese im unteren Normbereich [15]. Die Patientin war zudem vor der Hospitalisation nur wenig dem Sonnenlicht ausgesetzt worden. Der hypochromen Anämie lag ein alimentärer Eisenmangel zugrunde, welcher durch orale Eisensubstitution behoben werden konnte. Unter initial niedrig dosierter oraler Vitamin-D-Zufuhr normalisierten sich die blutchemischen und radiologischen Zeichen der Osteomalazie. Kontrollen nach 16 Monaten ergaben ein vollständiges Abheilen der Osteomalazie sowie einen normalen Blutchemismus.

Diskussion

Anhand der bisherigen Untersuchungen verschiedener Autoren muss eine multifaktorielle Pathogenese der Osteomalazie bei antiepileptischer Therapie angenommen werden [13, 15]. Die Tatsache, dass Vitamin D₃ (= Cholecalciferol) erst über eine enzymatische Umwandlung in der Leber zu 25-Hydroxycholecalciferol (= 25-OHCC) und in der Niere zum aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxycholecalciferol (= 1,25-OHCC) biologisch wirksam wird [15–22], macht eine Enzyminduktion in der Leber, welche zu einer vermehrten Bildung von 25-OHCC und anderen, jedoch inaktiven Metaboliten führt, als möglichen pathogenetischen Faktor wahrscheinlich, nachdem die Fähigkeit zur Enzyminduktion der Antiepileptika schon länger bekannt ist. Ob die weitere Hydroxylierung zum 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere in gleichem Masse beeinflusst wird, ist bisher unklar. Auf Grund der bisherigen Ergebnisse von HAHN u. Mitarb. [23, 24], SCHAEFER u. Mitarb. [25] und von HERRATH u. Mitarb. [26] kommt es vor allem unter dem Einfluss von Phenobarbital zu einer vermehrten Transformation von Vitamin D₃ zu 25-OHCC und weiteren Metaboliten. STAMP u. Mitarb. [27] wiesen einen deutlich erniedrigten 25-OHCC-Gehalt im Serum behandelter epileptischer Patienten nach und erreichten eine rasche Heilung nach peroraler Gabe von 25-OHCC in einer Dosierung zwischen 10 und 45 µg/Tag. Zu ähnlichen Resultaten kamen auch BAUD u. Mitarb. [28], die eine Korrelation zwischen Calcium- und 25-OHCC-Spiegel in Serum berechneten. Den Nachweis der Bildung von vermehrt inaktiven polaren Metaboliten unter Phenobarbital erbrachte HAHN [23]. Eine Verarmung an aktiven Metaboliten konnte damit erklärt werden. Da aber VON HERRATH [26] über eine Verminderung der Konzentration an Vitamin D₃ in der Niere und Leber von mit Phenobarbital behandelten Tieren ohne gleichzeitige Vermehrung polarer inaktiver Metaboliten berichtet, müssen zusätzlich weitere Faktoren in der

Pathogenese der antiepileptischen Osteomalazie eine Rolle spielen. SCHAEFER u. Mitarb. [29] konnten keine vermehrte renale Ausscheidung oder verminderte Resorption von Cholecalciferol nachweisen. Durch den Nachweis von vermehrtem Vitamin D₃ und 25-HCC in der abgeleiteten Galle bei mit Phenobarbital behandelten Ratten konnte die von STANBURY [30] vermutete Hypothese einer vermehrten biliären Ausscheidung von Vitamin D₃ und seiner Metaboliten gestützt werden [31]. Als weiterer pathogenetischer Faktor spielt eine direkte Hemmung der Calciumabsorption unter dem Einfluss von Diphenylhydantoin eine Rolle [32, 33]. Phenobarbital hatte keinen Einfluss auf die Calciumresorption. Das vitamin-D-abhängige calciumbindende Protein war bei diesen Untersuchungen normal. In diesem Zusammenhang ist auch die Störung der Xyloseresorption zu erwähnen, welche unter der Verabreichung von Diphenylhydantoin bereits 1965 beschrieben worden war [34]. Nach REYNOLDS u. Mitarb. [34, 35] könnte sie durch einen Folsäuremangel bedingt sein, der wiederum eine Folge der Antikonvulsivatherapie darstellt und zu einer Reihe intestinaler Resorptionsstörungen führt [36]. Erwähnenswert ist, dass bei unserem Fall die direkte Messung der Folsäure im Serum und in den Erythrozyten lediglich subnormale Werte ergab. STAMP [13] und REYNOLDS [34] konnten keine Beeinflussung des Calciumstoffwechsels durch einen erniedrigten Folsäurespiegel nachweisen. Verschiedene Faktoren führen somit unter antikonvulsiver Therapie zu einer Vitamin-D-Verarmung im Organismus, wobei die beschleunigte Hydroxylierung zu 25-Hydroxycholecalciferol und eine gesteigerte Produktion polarerer Metaboliten sowie eine vermehrte biliäre Ausscheidung von Vitamin D₃ und dessen Metaboliten als wesentliche Faktoren diskutiert werden [13]. Die direkte Hemmung der Calciumabsorption unter Diphenylhydantoin spielt möglicherweise eine zusätzliche Rolle in der komplizierten, noch nicht vollständig abgeklärten Genese der Osteomalazie bei behandelten Epileptikern. Diese Störungen des Vitamins D und des Calciumstoffwechsels werden aber möglicherweise erst bei einer suboptimalen Zufuhr von Vitamin D manifest. Diese Hypothese wird durch die rasche Besserung aller Befunde in unserem Fall durch kleine orale Dosen von Vitamin D gestützt. Dass auch die Eisenmangelanämie durch orale Zufuhr von Eisen behoben werden konnte, weist ebenfalls in Richtung Mangelernährung. Nutritiver Eisenmangel wird sonst nur selten beobachtet. Weitere analoge Beobachtungen konnten diese Ansicht erhärten. Der Vitamin-D-Mangel in unserem Fall führte zur Osteomalazie und Hypocalciämie und in der Folge zum sekundären Hyperparathyreoidismus.

Auf Grund klinischer und biochemischer Untersuchungen wiesen schon früher ILLIG u. Mitarb. [37] und später auch FRAZER u. Mitarb. [38] auf den sekundären Hyperparathyreoidismus bei Vitamin-D-Mangel-Rachitis hin. Diese klinischen Beobachtungen

konnten in der Folge durch die Messung von Parathormon bestätigt werden [39]. Nach FRAZER u. Mitarb. [38] können drei verschiedene Stadien des Vitamin-D-Mangels in zunehmender Intensität unterschieden werden. Das Stadium I ist durch eine Hypocalciämie mit noch normalem Serumphosphat gekennzeichnet. Im Stadium II liegen dagegen Normocalciämie und Hypophosphatämie mit Hyperphosphaturie sowie einer klinisch manifesten Rachitis vor, wogegen im Stadium III wiederum eine Hypocalciämie mit klinisch schwerer Osteomalazie auftritt. Wie FRAZER u. Mitarb. [38] zeigen konnten, durchlaufen unbehandelte Patienten spontan alle drei Stadien, wobei die häufigste Form der kindlichen Osteomalazie bei Vitamin-D-Mangel dem Stadium II entspricht [37]. PTH-Zufuhr andererseits vermag diesen Ablauf zu beschleunigen, was eine direkte Abhängigkeit des Schweregrades der Osteomalazie vom Ausmass des Hyperparathyreoidismus vermuten liess. Im Stadium II kann offenbar trotz vermindert aufgenommenem Calcium das Serumcalcium unter dem Einfluss von Parathormon im Normbereich gehalten werden. Im Stadium III genügt die Überfunktion der Epithelkörperchen wegen des weiter zunehmenden Vitamin-D-Mangels nicht mehr, da dessen aktiver Metabolit 1,25-Dihydroxycholecalciferol für die Wirkung des PTH am Knochen vorhanden sein muss. In unserem Fall lag somit ein Stadium III mit ausgeprägtem Hyperparathyreoidismus vor, der sich radiologisch besonders am Schädel und biochemisch in einer stark erhöhten Phosphatclearance und verminderten TRP manifestierte. Die ausserdem ausgesprochene globale Hyperaminoacidurie ist wie die Hyperphosphaturie eine Folge der verminderten tubulären Rückresorption unter dem direkten Einfluss von Parathormon, wie dies FRAZER u. Mitarb. [38] 1967 nachgewiesen haben. Die Wirkung des Parathormons am Nierentubulus ist hingegen im Gegensatz zu derjenigen am Knochen nicht vitamin-D-abhängig. Die Verringerung der Hyperaminoacidurie kann demzufolge als Gradmesser für das Abklingen eines sekundären Hyperparathyreoidismus unter Vitamin-D-Therapie angesehen werden.

Da eine Hyperaminoacidurie bereits im Stadium II der Osteomalazie, also bei Normocalciämie als direkte Folge des erhöhten Parathormonspiegels vorkommt, vermuten FISCHER u. Mitarb. [41], dass ausser den bisher bekannten Stimulatoren Calcium und Magnesium ein Vitamin-D-Mangel eine stimulierende Wirkung auf die Parathormonsekretion haben könnte. Diese Hypothese liess sich durch die immunologische Bestimmung von Parathormon bei Kindern mit Osteomalazie unter Vitamin-D-Therapie erhärten.

Radiologisch findet man demzufolge sowohl die Zeichen der Rachitis als auch diejenigen des Hyperparathyreoidismus. Zur Rachitis gehören die Kalkarmut, die unscharf begrenzten Metaphysen, die verwaschene Spongiosastruktur sowie die verzögerte Knochenreifung mit Umbauzonen. Die ossären Ver-

änderungen des sekundären Hyperparathyreoidismus, welche auch bei unserer Patientin vorhanden waren, bestehen vor allem in subperiostaler Calciumresorption, in der laminären Aufblätterung der Kortikalis, in einer netzartigen Spongiosastruktur sowie multiplen Zysten und Osteoklastomen. Letztere waren an der Schädelkalotte am ausgeprägtesten und zeigten unter der Therapie eine intensive Ossifikation. Auch nach 16 Monaten fanden wir im Knochen immer noch eine unvollständige Verkalkung, zusätzlich konnte immer noch eine leichte Hyperaminoacidurie nachgewiesen werden. Diese Befunde sprechen für einen noch persistierenden leichten Hyperparathyreoidismus.

Gemäss einer allgemeinen Erfahrung kann die Osteomalazie durch Vitamin-D₃-Gabe erfolgreich behandelt werden, auch wenn die antikonvulsive Therapie weitergeführt wird [7–15]. Die meisten Patienten erhielten jedoch *hohe* Dosen Vitamin-D₃. Die Ansicht von SCHAEFER u. Mitarb. [15], dass möglicherweise schon physiologische Dosen zur adäquaten Therapie genügen, werden durch die Erfahrungen von GREENLAW u. Mitarb. [42] und SILVER u. Mitarb. [14] gestützt, welche ihre Patienten mit einer täglichen Dosis von 1000 bzw. wöchentlich 3000 IE behandelten und damit eine Normalisierung des 25-OHCC-Spiegels bzw. eine Heilung der Osteomalazie erreichten. Einen entsprechenden Verlauf beobachteten wir bei unserer Patientin mit kleinen oralen Vitamin-D-Dosen, wobei bereits unter einer Dosis von 600–800 IE/Tag eine Zunahme der Phosphate und des Calciums im Serum erfolgte und die alkalische Phosphatase um mehr als 100 IE zurückging. Es scheint, dass schon geringe zusätzliche Mengen Vitamin D₃ genügen, um den Verlust aktiver Metaboliten wettzumachen. Die intestinale Resorption war somit für diese kleinen Mengen nicht gestört. CHRISTIANSEN u. Mitarb. [12] fanden in 13% der untersuchten Epileptiker einen erniedrigten Knochenmineralgehalt, welcher nach 1000 IE Vitamin D₂/Tag um 4% zunahm, wobei dieser bei einer Kontrollgruppe unter Placebo unverändert blieb. In 12% wurde eine Hypocalciämie und in 45% eine erhöhte alkalische Phosphatase gefunden, wobei diese Kriterien eine Korrelation zum gemessenen Knochenmineralgehalt aufwiesen. Ausserdem fanden RICHENS und ROWE [5] bei Patienten, welche einer regelmässigen Arbeit im Freien nachgingen, in 8% einen erniedrigten Calciumspiegel, hingegen in 25% bei denjenigen Patienten, welche vorwiegend in geschlossenen Räumen arbeiteten. Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass neben unserem Beispiel viele der bisher beschriebenen Fälle mit Osteomalazie unter Antikonvulsiva geistig und körperlich retardierte, meist jugendliche Patienten waren, denen der Zugang zum Sonnenlicht und einer ausgewogenen Ernährung aus naheliegenden Gründen erschwert ist. Bei diesen Patienten findet sich offenbar zusätzlich zum gestörten Stoffwechsel ein alimentärer Vitamin-D-Mangel. Wie im Fall von LÜCKING [9] beobachteten auch wir einen zusätzlichen alimentären Eisenmangel, der sonst nur

selten beobachtet wird. Es empfiehlt sich deshalb eine prophylaktische kleine Vitamin-D₃-Gabe von 400–600 IE/Tag [16, 47]. Es scheint zudem, dass das Ausmass der Enzyminduktion und damit der Vitamin-D-Bedarf bei den einzelnen Individuen recht variabel ist. Ebenso variiert die Zeitdauer bis zum Auftreten einer durch Antikonvulsiva verursachten Osteomalazie zwischen 2 und 20 Jahren [13, 43].

Sowohl STAMP [13] als auch wir beobachteten einen Rückgang der Epilepsieanfallshäufigkeit nach Normalisierung des Serumcalciums, welcher sogar zu einer Dosisverminderung der Antikonvulsiva führen kann. Eine periodische Kontrolle des Calciumstoffwechsels empfiehlt sich daher bei allen antiepileptisch behandelten Patienten, insbesondere aber bei retardierten Heiminsassen. Ausserdem ist eine Überprüfung der Ernährungsweise dieser besonders gefährdeten Patienten angezeigt, damit eine suboptimale Zufuhr weiterer essentieller Nahrungsbestandteile erfasst und korrigiert werden kann.

1. Reynolds E. H.: Iatrogenic disorders in epilepsy. In: Modern trends in neurology (Hrsg. D. Williams), Bd. 5, S. 271. Butterworths, London 1970.
2. Gharib H. und Munoz J. M.: Endocrine manifestations of diphenylhydantoin. *Therapy Metabolism* 23, 515–524 (1974).
3. Schmid F.: Osteopathien bei antiepileptischer Dauerbehandlung. *Fortschr. Med.* 9, 381 (1967).
4. Kruse R.: Osteopathien bei antiepileptischer Langzeittherapie. *Mtschr. Kinderheilk.* 116, 378 (1968).
5. Richens A. und Rowe D. J. F.: Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Brit. med. J.* 1970/IV, 73.
6. Dent C. E., Richens A., Rowe D. J. F. und Stamp T. C. B.: Osteomalacia with longterm anticonvulsant therapy in epilepsy. *Brit. med. J.* 1970/IV, 69.
7. Stögmänn W.: Ossifikationsstörungen bei antikonvulsiver Langzeitbehandlung. *Pädiat. Pädol.* 6, 280 (1971).
8. Flury W.: Osteomalazie nach langdauernder antiepileptischer Behandlung. *Schweiz. med. Wschr.* 102, 1333 (1972).
9. Lücking Th. und Dellling G.: Schwere rachitische Osteopathie bei antiepileptischer Langzeitbehandlung. *Dtsch. med. Wschr.* 98, 1036 (1973).
10. Varkey K., Raman P. T., Bhaktaviziam A. und Taorti G. M.: Osteomalacia due to phenytoin sodium. *J. neurol. Sci.* 19, 287 (1973).
11. Maclaren N. und Lifshitz F.: Vitamin-D-dependency rickets in institutionalized mentally retarded children on long term anticonvulsant therapy. II. The response to 2,5-hydroxycholecalciferol and to vitamin D₂. *Pediat. Res.* 7 914 (1973).
12. Christiansen C., Rodbro P. und Mogens L.: Incidence of anticonvulsant osteomalacia and effect of vitamin D: controlled therapeutic trial. *Brit. med. J.* 1973/IV, 695.
13. Stamp T. C. B.: Effects of longterm anticonvulsant therapy on calcium and vitamin-D metabolism. *Proc. roy. Soc. Med.* 67, 64 (1974).
14. Silver J., Davies T. J., Kupersmitt E., Orme M., Petrie A. und Vajda F.: Prevalence and treatment of vitamin D deficiency in children on anticonvulsant drugs. *Arch. Dis. Childh.* 49, 344 (1974).
15. Schaefer K., von Herrath D. und Kraft D.: Calciumstoffwechselstörungen bei antiepileptischer Therapie. *Dtsch. med. Wschr.* 98, 1043 (1973).
16. Ponchon G. und DeLuca H. F.: The role of the liver in the metabolism of vitamin D. *J. clin. Invest.* 48, 1273 (1969).
17. Ponchon G., Kennan A. L. und DeLuca H. F.: Activation of the vitamin D by the liver. *J. clin. Invest.* 48, 2032 (1969).
18. Frolik C. A. und DeLuca H. F.: 1,25-Dihydroxycholecalciferol: The metabolite of vitamin D responsible for increased intestinal calcium transport. *Arch. Biochem.* 147, 143 (1971).
19. DeLuca H. F.: Neue Erkenntnisse über den Vitamin-D-Stoffwechsel. *Triangel* 12, 111 (1973).
20. Tanaka Y., DeLuca H. F., Omdahl J. und Holick M. F.: Mechanism of action of 1,25-dihydroxycholecalciferol on intestinal calcium transport. *Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.)* 68, 1286 (1971).
21. Silver J., Neale G., Davies D., Breckenridge A. und Thompson G. R.: The effect of phenobarbitone induction on vitamin D metabolism. *Clin. Sci.* 42, 12 (1972).
22. Kuntzman R.: Drugs and enzyme induction. *Ann. Rev. Pharmacol.* 9, 21 (1969).
23. Hahn T. J., Birge S. J., Scharp S. C. und Avioli V.: Vitamin D metabolism and phenobarbital therapy. *Clin. Res.* 19, 50 (1971).
24. Hahn T. J., Haddad G., Birge S. J. und Avioli V. L.: Phenobarbital-induced acceleration of vitamin D metabolism. *J. clin. Invest.* 49, 39a (1970).
25. Schaefer K., Flury W. H., von Herrath D., Kraft D. und Schweingruber R.: Vitamin-D-Stoffwechsel und Antiepileptika. *Schweiz. med. Wschr.* 102, 785 (1972).
26. von Herrath D., Kraft D., Schaefer K. und Koeppe P.: Influence of phenobarbital and diphenylhydantoin on vitamin D metabolism and calcium retention in rats. *Res. exp. Med.* 158, 194 (1972).
27. Stamp T. C. B., Round J. M., Rowe D. J. F. und Haddad J. G.: Plasma levels and therapeutic effect of 25-hydroxycholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsant drugs. *Brit. med. J.* 1972/IV, 9.
28. Baud L., Paunier L., Preece M. A., O'Riordan J. L. H., Sizonenko P. C. und Tchicaloff M.: Concentrations plasmatiques de 25-hydroxycholecalciferol et traitement anticonvulsivant. *Schweiz. med. Wschr.* 104, 1908 (1974).
29. Schaefer K., Kraft D., von Herrath D. und Opitz A.: Intestinal absorption of vitamin D₃ in epileptic patients and phenobarbital-treated rats. *Epilepsia (Boston)* 13, 509 (1972).
30. Stanbury S. W.: Osteomalacia. *Clin. Endocr. Metabol.* 1, 239 (1972).
31. Silver J., Quill H., Neale G. und Thompson G. R.: Effect of phenobarbitone induction on the excretion of vitamin D metabolites in bile. *Clin. Sci.* 43, 4 (1972).
32. Caspary W.: Inhibition of intestinal calcium transport by diphenylhydantoin in rat duodenum. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak.* 274, 146 (1972).
33. Koch H.-U., Kraft D., von Herrath D. und Schaefer K.: Influence of diphenylhydantoin and phenobarbital on intestinal calcium transport in the rat. *Epilepsia (Boston)* 13, 819 (1972).
34. Reynolds E. H., Hallipke J. F., Phillips B. M. und Matthews D. M.: Reversible absorptive defects in anticonvulsant megaloblastic anemia. *J. clin. Path.* 18, 593 (1965).
35. Reynolds E. H.: Folate metabolism and anticonvulsant therapy. *Proc. roy. Soc. Med.* 67, 68 (1974).
36. Hofbrand A. V. und Necheles T. F.: Mechanism of folate deficiency in patients receiving phenytoin. *Lancet* 1968/II, 528.
37. Illig R., Uehlinger E. E. und Prader A.: Sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Vitamin-D-Mangel-Rachitis. *Helv. paediat. Acta* 14, 567 (1959).
38. Frazer D., Koch S. W. und Scriver C. F.: Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency. *Pediat. Res.* 1, 425 (1967).

39. Arnaud C., Glorieux F. und Scriver C. R.: Serum parathyroid hormone levels in acquired vitamin D deficiency of infancy. *Pediatrics* 49, 837 (1972).
40. Rasmussen H.: Die hormonale Steuerung der Knochenzellfunktion. *Triangel* 12, 103 (1973).
41. Fischer J. A., Binswanger U., Fanconi A., Illig R., Baerlocher K. und Prader A.: Serum parathyroid hormone concentration in vitamin D deficiency rickets of infancy: effects of intravenous calcium and vitamin D. *Hormone Metab. Res.* 5, 381, 1973.
42. Greenlaw R., Pryor J., Winnacker J., Hahn T., Haddad J. und Anast C.: Osteomalacia from anticonvulsant drugs: Therapeutic implications. *Clin. Res.* 20, 427 (1972).
43. Hunter J., Maxwell J. D., Stewart D. A., Parsons V. und Willimas R.: Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsants. *Brit. med. J.* 1971/IV, 202.

Curriculum vitae

Ich wurde am 31. Juli 1943 in Zürich geboren. Die Schulen besuchte ich in Winterthur, wo ich mit der Maturität Typus B im Herbst 1962 abschloss. Vom Herbst 1962 bis im Frühjahr 1969 studierte ich an der Universität Zürich und schloss nach einem Unterbruch durch Praktika in der Schweiz und in Polen am 6. Juni 1969 mit dem Eidgenössischen Staatsexamen ab.

Meine weitere Ausbildung als Assistenzarzt erfolgte im Bezirksspital Saanen, an der Chirurgischen Abteilung und anschliessend an der Medizinischen Abteilung des Limmattalspitals. Seit April 1974 arbeite ich als Assistent an der Medizinischen Universitätsklinik im Inselspital Bern.

